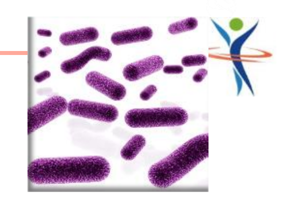


« Microbiote : place dans la prise en charge de l'obésité »

Dr Serge LARCHER

Médecin Nutritionniste





« Microbiote et obésité…»



C'est pas de ma faute, c'est mon microbiote…







« Microbiote et obésité…»



- La prévalence de l'obésité et du DT2 ne cesse d'augmenter dans les pays développés. Ces maladies constituent de réels problèmes de santé publique.
- Suscitent une recherche intensive sur leurs causes et sur les possibilités d'intervention.
- De nombreux travaux ont tenté de déterminer les causes génétiques ou environnementales associées à cette augmentation.

  ➔ insuffisants pour expliquer l'ampleur du problème.
- La flore intestinale ou « microbiote intestinal » est devenue l'un des éléments phare de cette recherche.
- Les progrès en biologie moléculaire ont permis une connaissance beaucoup plus approfondie de ce « monde intérieur », le microbiote.







« Microbiote et obésité…»



- Que savons-nous de façon prouvée et quelles sont les hypothèses concernant le rôle potentiel du microbiote dans le développement de l'obésité et du DT2 ?
- Qu'elles peuvent être les perspectives thérapeutiques nutritionnelles et micronutritionnelles, qui en découlent ?

Bienvenue dans le monde « merveilleux » du microbiote !







QUI ES-TU ? OÙ ES- TU ? QUE FAIS-TU ?



- **Un organe à part entière**
  - 100 000 Milliards de bactéries (10^{14})
  - 10 à 100 fois les cellules de notre corps
  - 1-2 kgs soit 40% du poids fécal



- **+ 99% des bactéries du microbiote sont anaérobies**

→Techniques classiques de mise en culture ne sont pas applicables, la majorité des bactéries se développent en l'absence d'oxygène

→Nouvelles méthodes de biologie moléculaire basées sur **l'ARN ribosomique 16S** permettent de mieux étudier la **composition du microbiote**





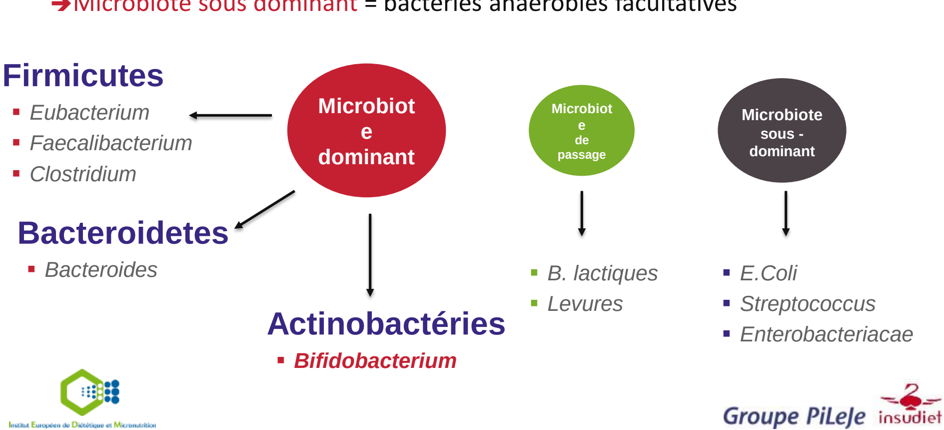
COMPOSITION DU MICROBIOTE



- Parmi les espèces bactériennes :

→99% = Bactéries anaérobies strictes
= Microbiote dominant - appartiennent à 3 phylas

→Microbiote sous dominant = bactéries anaérobies facultatives

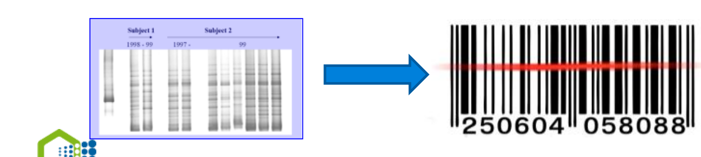


Institut Européen de Diététique et Micronutrition

Groupe PiLeJe insudiet

Un microbiote propre à chacun

- 800 à 1000 espèces bactériennes (on en héberge chacun 200)
- 1/3 communes à tous, 2/3 propres à chacun
- Microbiote unique pour chacun en terme de combinaisons d'espèces
- L'analyse des gènes des bactéries du MB (métagénome) a permis d'étudier les fonctions du MB et de revisiter le rôle clé du MB
  ➔ 100 X le génome humain
- Chaque individu dispose d'un « code barre » bactérien unique





Une grande diversité dépendante…

- Facteurs génétiques et épigénétiques:
  ➔le MB de 2 jumelles ≠ 2 parents
  mais moins ≠ 2 personnes non apparentées
- Facteurs environnementaux :
  ➔Dans l'assiette :
  - BACTEROIDES : alimentation carnée et riche en AGS
  - RUMINOCOCCUS : alcool et AGPI
  - PREVOTELLA : alimentation riche en sucre











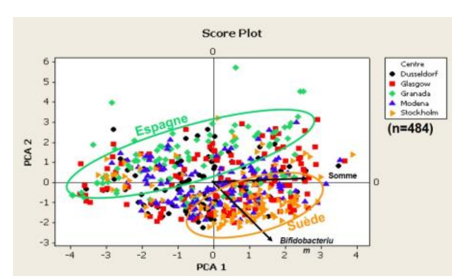
UNE GRANDE DIVERSITÉ DÉPENDANTE…



- Géographie :

➔Le lieu de naissance influence le MB* :
Le MB de nourrissons européens de 6 sem diffère entre

- Pays du Sud (E, I) : prédominance **Bacteroides**
- Pays du Nord (D,GB,S) : prédominance **Bifidobactéries**



*(Fallani M, Young D, Scott J *et al*; intestinal microbiota of 6 week old infants across europe : geographic influence beyong delivery mode, breast-feeding, and antibiotics; Pediatr gastroenterol nutr 2010;51(1):77-84)




UNE GRANDE DIVERSITÉ DÉPENDANTE…



- Age :

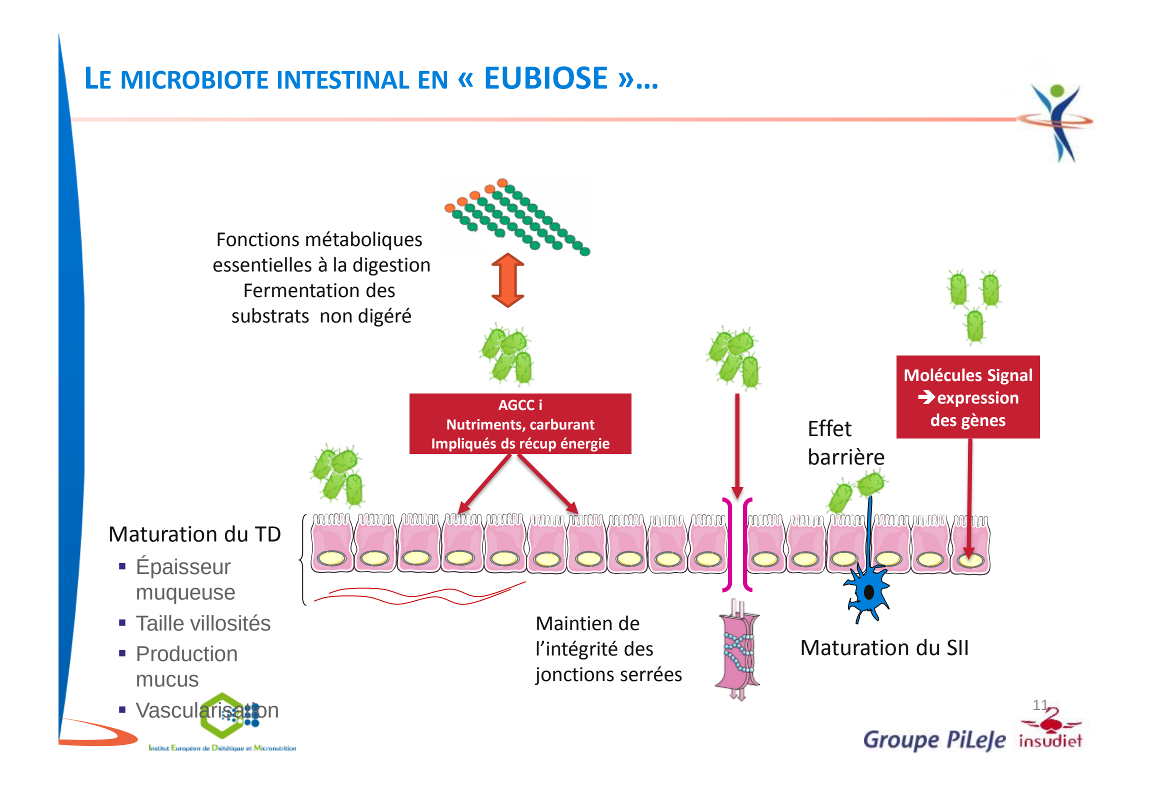


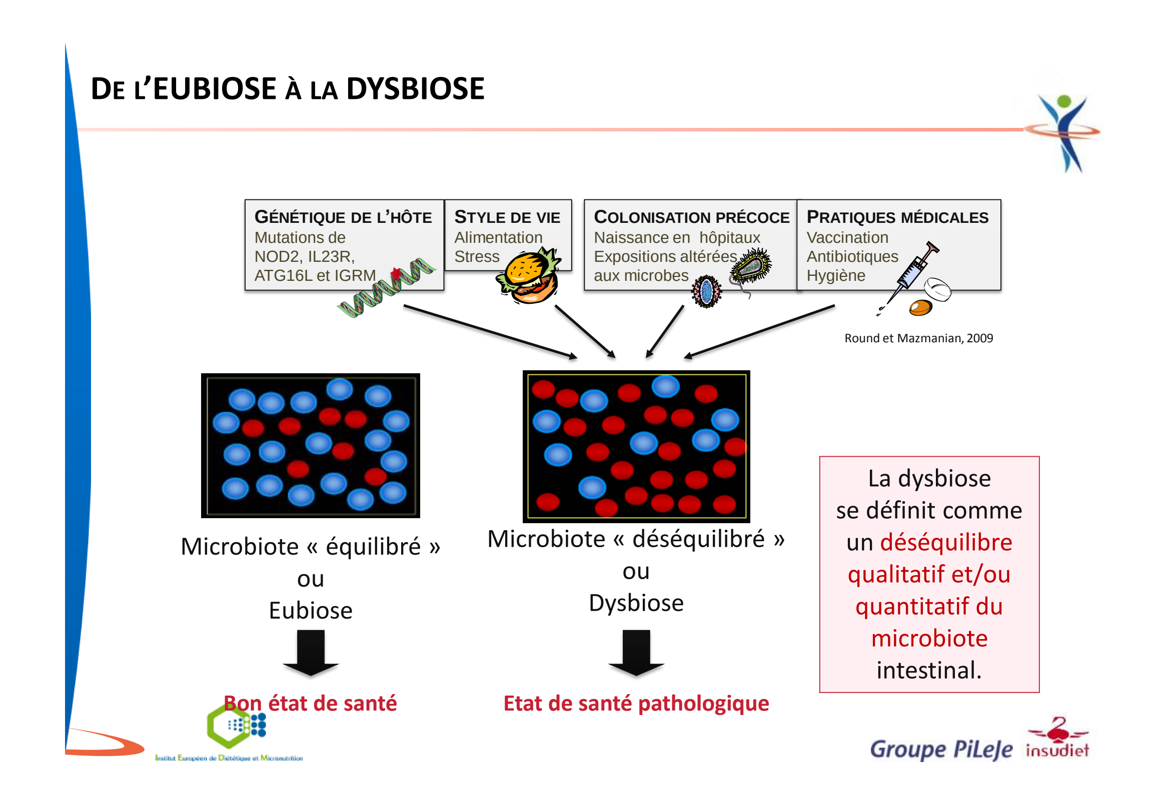


Firmicutes / Bactéroides	Adulte sain (20-50 ans)	Adulte âgé (70-90 ans)	Nourrisson (6 à 10 mois)
	10 /1	5/1	5/1



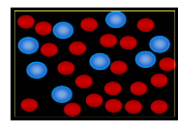



LE MICROBIOTE INTESTINAL EN « EUBIOSE »…
Fonctions métaboliques essentielles à la digestion Fermentation des substrats non digéré
AGCC i
Nutriments, carburant
Impliqués ds récup énergie
Molécules Signal
→expression des gènes
Effet barrière
Maturation du TD
Épaisseur muqueuse
Taille villosités
Production mucus
Vascularisation
Maintien de l'intégrité des jonctions serrées
Maturation du SII
11
Groupe PiLeJe
insudiet


DE L'EUBIOSE À LA DYSBIOSE
GÉNÉTIQUE DE L'HÔTE
Mutations de NOD2, IL23R, ATG16L et IGRM
STYLE DE VIE
Alimentation
Stress
COLONISATION PRÉCOCE
Naissance en hôpitaux
Expositions altérées aux microbes
PRATIQUES MÉDICALES
Vaccination
Antibiotiques
Hygiène
Round et Mazmanian, 2009
Microbiote « équilibré » ou Eubiose
Bon état de santé
Microbiote « déséquilibré » ou Dysbiose
Etat de santé pathologique
La dysbiose se définit comme un déséquilibre qualitatif et/ou quantitatif du microbiote intestinal.
Groupe PiLeJe
insudiet

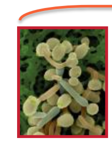
Microbiote intestinal en DYSBIOSE

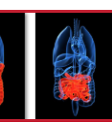


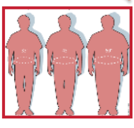


Métagénomique







Diarrhées infectieuses	TFI	MICI	Allergies (enfants)	Obésité DT2 Sd métabolique







Les études



A- Rôle de la composition du MB sur l'obésité ?

1) Microbiote « pauvre », Microbiote « riche »

- Deux études menées, une par le consortium international METAHIT, l'autre par le consortium français MicroObes
- Analyse du génome bactérien par la métagénomique de 341 personnes parmi lesquelles 123 non obèses et 169 obèses.

➔ **1/4 possèdent un MB « pauvre »** en espèces bactériennes, moins diversifié. Le groupe déficitaire comprend plus d'obèses (80%)

➔ Dans le groupe « pauvre »: **risque accru** d'obésité, DT2, de dyslipidémies, d'inflammation de bas grade, de maladies cardiovasculaires…

➔ Chez les personnes obèses du groupe « pauvre », **8 espèces** bactériennes sont **manquantes**, les espèces de bactéries productrices de **butyrate**.

Cotillard *et al.* 2013.Nature,500 (7464)-585-8. Le Chatellier *et al.*2 013 Nature 500(7464)-541-6

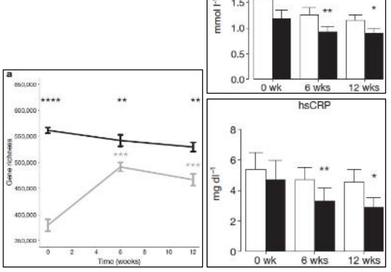


Groupe PiLeJe insudiet

Les études
1) Microbiote « pauvre », Microbiote « riche »



- Habitudes alimentaires du groupe « pauvre » : **moins de fruits, légumes, poissons**.
- L'instauration d'un **régime hypocalorique**, **riche en protéines** et **en fibres** sur 6 sem :
  - augmentation de la richesse bactérienne
  - diminution du poids, de la masse grasse
  - amélioration de paramètres biologique (triglycérides, Homa, CRP US)



- Il existe un lien étroit entre la richesse en certaines bactéries intestinales et le statut métabolique de l'individu;
- Voie ouverte au **diagnostic des individus à risque et** à une intervention par des recommandations nutritionnelles.

Cotillard *et al.* 2013.Nature,500 (7464)-585-8. Le Chatellier *et al.*2 013 Nature 500(7464)-541-6



Groupe PiLeJe insudiet

Les études
2) Modifications qualitatives du microbiote

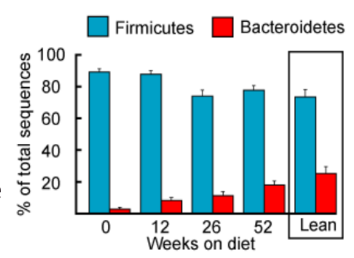


Rôle du Ratio Firmicutes/Bacteroidetes

- Chez les souris et confirmée chez les êtres humains*

Firmicutes / Bactéroides	Adulte sain (20-50 ans)	Obésité
	10 /1	100/1

- Dans cette étude **la perte de poids induite** par un **régime hypocalorique** (diminution des lipides et des glucides) permet **le retour à un rapport F/B** équivalent à celui des sujets minces.
- A partir de **6% de perte de poids** chez individus obèses, on observe une modification de l'équilibre Firmicutes/Bactéroidetes



* Ley RE.TURBAUGH PJ,KLEIN S, GORDON JL. Microbial ecology: human gut microbes associates with obesity .Nature,2006,444:1022-1023.



Groupe PiLeJe insudiet

Les études
2) Modifications qualitatives du microbiote



→ **Evolution du Ratio Firmicutes/Bacteroidetes**

- chez des obèses morbides avant et après « Bypass »

Firmicutes/ Bacteroidetes	Avant Bypass	3 mois après	6 mois après	Personne mince
	121 ± 28**/ 1**	**12** ± 6 **/ 1**	**21** ± 8 /1	**11** ± 04, /1



K.Clément, La Pitié Salpêtrière, Paris

Groupe PiLeJe insudiet

Les études
2) Modifications qualitatives du microbiote



→ **Bifidobactéries (phyla Actinobacteries)**



- Bifidobactéries plus basses chez patients obèses, et DT2 que les minces*
- Le taux de bifidobacteries chez le BB est inversement corrélé avec l'apparition de surpoids a l'adolescence = facteur prédictif de l'obésité ?**
- *Staphylococcus aureus* 2X plus bas quand maintien poids normal**

* Schwiertz A.Taras D.Schafer K *et al.*
Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects.Obesity (Silver Spring) 2010,18:190-195
* Wu X,Ma C.Han L *et al.*
Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type diabetes.Curr Microbiol,2010,61:69-78
** Kalliomaki M,Collabo MC,Salminen S *et al* (2008)
Early differences in faecal microbiota composition in children may predict overweight.Am J Clin Nutr 87:534-8



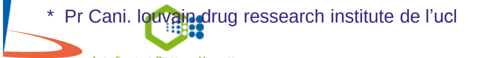
Groupe PiLeJe insudiet

Les études

2) Modifications qualitatives du microbiote

➔ Akkermansia muciniphila

- Vit dans le mucus rôle dans le maintien de la fonction barrière.
- 100 X moins présentes dans l'intestin de souris obèses et diabétiques.
- Il existe une relation inverse entre le nombre d'AM dans l'intestin et le poids corporel de l'homme.
- L'administration d'AM vivante à des souris obèses et diabétiques permet une diminution des paramètres pondéraux, lipidiques et inflammatoires = nouvelle piste intéressante*



* Pr Cani. louvain drug ressearch institute de l'ucl



« Microbiote et obésité…»





B- Cause ou conséquence ?

- Il existe un dialogue entre le MB et l'hôte
- Il existe un lien étroit entre la richesse en certaines bactéries intestinales et le statut métabolique de l'individu.
  - ➔ Une flore appauvrie est-elle la cause ou la conséquence des troubles métaboliques ?

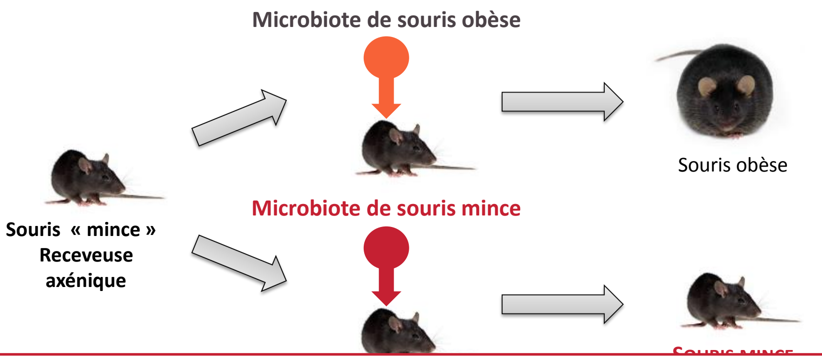




B- Cause ou conséquence ?



1) Transplantations fécales en faveur d'un rôle causal?



Le microbiote des individus obèses plus efficace à extraire l'énergie à partir d'un régime nutritionnel donné

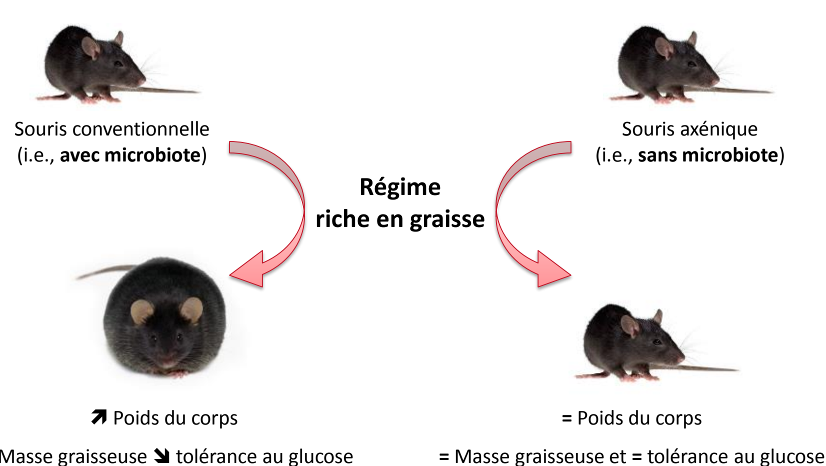
Turnbaugh PJ,Ley RE, Mahowald MA,Gordon JI.
An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest,Nature 2006;444(7122;1027-31.

Institut Européen de Diététique et Micronutrition — Groupe PiLeJe — insudiet

Cause ou conséquence



2) Transplantations fécales en faveur d'un rôle causal ?



↗ Poids du corps	= Poids du corps
↗ Masse graisseuse ↘ tolérance au glucose	= Masse graisseuse et = tolérance au glucose
Le microbiote récupère l'énergie	**Sans microbiote pas de récupération de l'énergie**

Backhed *et al* PNAS 2007 — Rabot *et al* FASEB J 2010 — Ding *et al* PLOS one 2010 — Fleissner *et al* Br J Nutr 2010

Institut Européen de Diététique et Micronutrition — Groupe PiLeJe — insudiet

« Passe ton microbiote à ton voisin! »



- Etude réalisée au Pays Bas
- 18 hommes sd métabolique, IMC ≥ 30 transplantés par :
  1. Matières fécales allogènes de donneurs masculins IMC ≤ 23
  2. Leurs propres matières fécales

➔ Au bout de 6 sem amélioration de la sensibilité à l'insuline hépatique et périphérique dans le groupe 1. Rien dans le groupe 2

➔ Attribuée à la production intestinale de butyrate observée.*



* Vrieze A et al.Gastroenterology,2012,149:913-6

Groupe PiLeJe insudiet

C- Rentabilité énergétique des aliments ?

Fermentation des glucides non digérés

AGCC

Acétate

Propionate

Butyrate

Utilisés comme Substrats lipogéniques

Épargneurs d'énergie

↑ lipogenèse
↑ inflammation
↑ stéatose
↓ sensibilité à l'insuline

1-Utilisé comme carburant bruleur d'énergie

2-xCellules L : GLP1

↑satiété

Modification de la flore

↓ régulation FIAF

↑ Activité de la LPL
Accumulation des AG
↑ inflammation

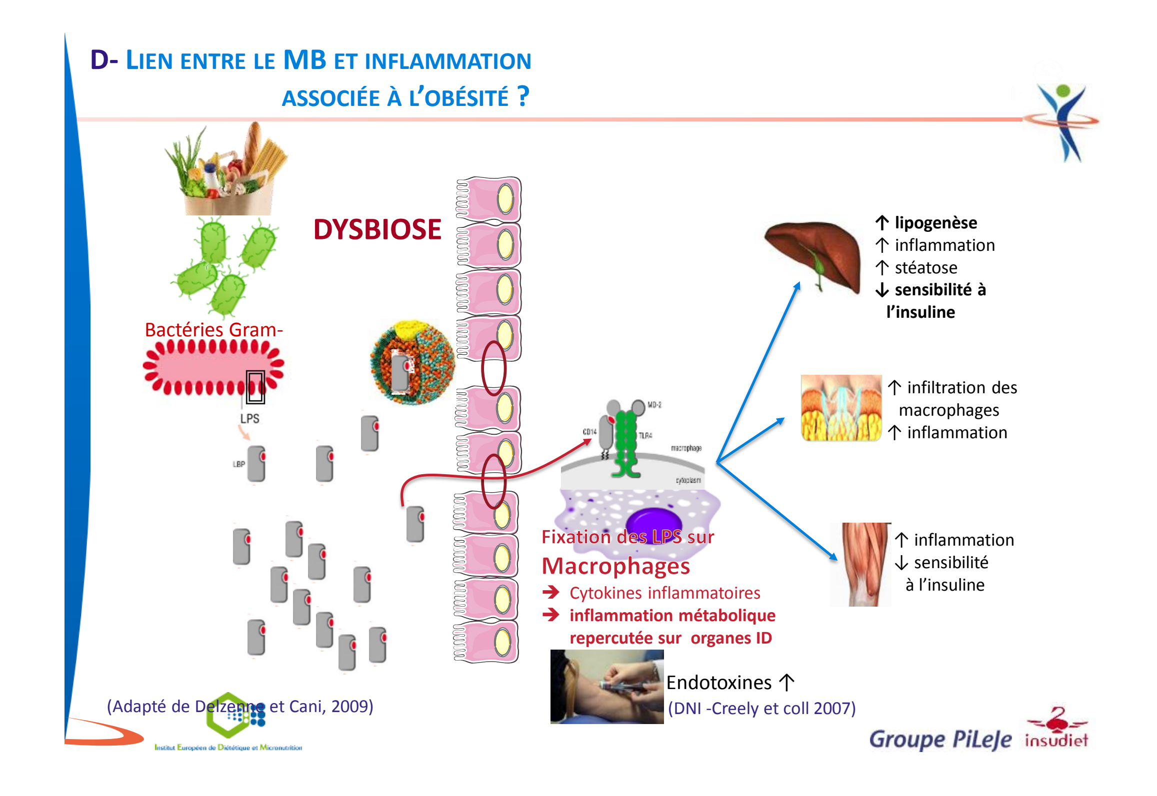
↑ Activité de la LPL
↑ inflammation
↓ sensibilité à l'insuline

FIAF : fast induced adipose factor

LPL : lipoprotéine lipase

(Adapté de Delzenne et Cani, 2009)

Groupe PiLeJe insudiet



E- INTERACTION MB, PERMÉABILITÉ INTESTINALE ET ADIPOGENÈSE : DE NOUVELLES PISTES ?

- Système endocannabinoïde intestinal et adipeux
  - MB acteur clé dans la régulation du système endocannabinoïde intestinal et adipeux ?
    - ➔ Augmentation du tonus endocannabinoide (teneur en endocannabinoïdes et de son récepteur CB1) au niveau colique et adipeux chez des animaux obèses et diabétiques.*
    - ➔ Etudes *in vivo* et *in vitro* démontrent que le récepteur CB1 est impliqué dans le contrôle de la perméabilité intestinale. Et exerce un rôle clé dans l'interaction du MB et le développement du tissu adipeux (lipogenèse).

* Muccioli GG, Naslain D, Backhed F *et al* (2010). The endocannabinoid systelm links gut microbiota to adipogenesis.Molsyt Biol.2010,6:392

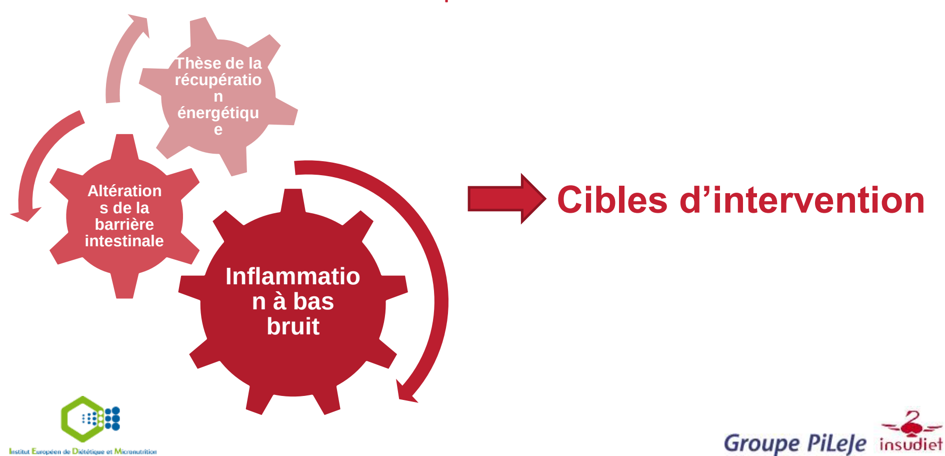
Institut Européen de Diététique et Micronutrition

Groupe PiLeJe insudiet

Modulation nutritionnelle du MB. Mode d'emploi.



- Il existe un dialogue entre le MB et l'hôte
- Il existe un lien étroit entre la richesse en certaines bactéries intestinales et le statut métabolique de l'individu.







Modulation nutritionnelle du MB. Mode d'emploi.



- L'idée : Moduler la composition et/ou l'activité du MB

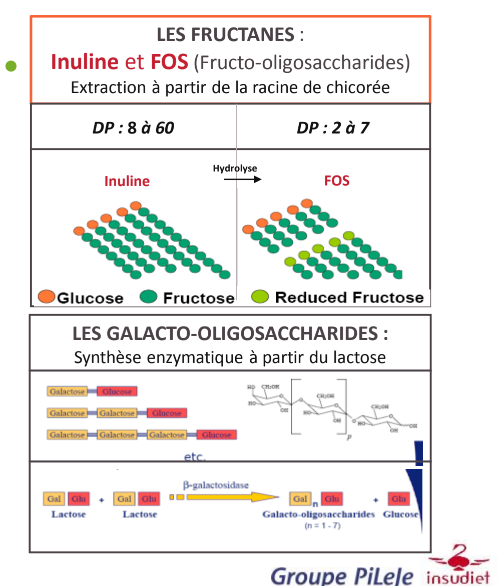
= Nouvelle voie de développement thérapeutique

➔Prébiotiques, Probiotiques, Alimentation



1- Prébiotiques et probiotiques

- Prébiotiques : « ingrédients alimentaires **non digestibles** qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la **multiplication** ou **l'activité** d'un ou d'un nombre limité de **groupes bactériens** susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte »





Groupe PiLeJe insudiet

2- Les études

- Chez des animaux obèses : la supplémentation orale en fructanes de type inuline augmente la proportion de bifidobactéries ainsi que la production d'hormones sécrétées par les cellules L intestinales, le GLP1, le GLP2 et le peptide YY.
  - Le GLP1, incrétine, stimule la sécrétion d'insuline, supprime celle du glucagon (« Byetta like ») ➔ diminue la résistance hépatique à l'insuline et augmente la satiété.
  - Le GLP2 améliore l'integrité de la muqueuse intestinale ➔ diminue l'endotoxémie métabolique et l'inflammation.*

* Cani PD,Possemiers S.Van de WT *et al.* Change in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism of postprandial inflammation.Am J Clin Nutr 2007;86:1286-92
Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, *et al*.
The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis.Mol Syst Biol 2010;6:392.

Groupe PiLeJe insudiet

2- Les études



- Chez l'homme :
  - Modulation de la sécrétion des incrétines par des prébiotiques (fructane de type inuline) démontrée : diminution de la glycémie et une augmentation de la satiété sujets sous prébiotiques.
  - Perte de poids partielle observée avec les prébiotiques chez patients obèses, résultats moins nets chez le diabétique.

Cani PD,Lecourt E, Dewulf EM, *et al.* Gut micribiota fermentation of prebiotics increases satietonic and incretin gut peptide production with conséquence for appétits sensation and glucose response after a meal.Am J Clin Nutr 2009;90:1236-43.



Modulation nutritionnelle du MB. Mode d'emploi.



En consultation

- Distinguer ➔ Patient obèse sans intestin irritable
  ➔ Patient obèse avec intestin irritable
  - j'ai mal au ventre
  - je ballonne
  - j'ai des gaz
  - j'alterne diarrhée, constipation.





Modulation nutritionnelle du MB. Mode d'emploi.

1) Patient obèse sans intestin irritable

- **Dans l'assiette :**
  Introduire des aliments riches en fructanes (selon l'étape): bananes, topinambours, salsifis, pissenlit, asperge, poireaux, artichaut ,oignons, échalotes…

- **Prescription d'un prébiotique**





Modulation nutritionnelle du MB. Mode d'emploi.



2) Patient obèse avec intestin irritable

- **Dans l'assiette :**
  Régime d'épargne digestive

Objectifs

- Diminuer l'inflammation digestive
- Favoriser la cicatrisation de la muqueuse intestinale

Principes

- Limiter au maximum sans les exclure les **produits laitiers de vache**
- Limiter sans les exclure les aliments riches en gluten
- Consommer des **fruits et légumes cuits** exclusivement. Pas de crudités.
  - → **Eviction de certains fruits** : agrumes, kiwis, prunes, pruneaux , melon…
  - → **Eviction de certains légumes** : famille des choux, légumes riches en fructanes au départ (topinambours, salsifis, asperges, artichauts, oignons..), légumes secs ou légumineuses (sauf en purée)
  - → Eviter pain complet, pates completes, riz complet…;
  - → Eviter thé, café fort, boissons alcoolisées.





Modulation nutritionnelle du MB. Mode d'emploi.



2) Patient obèse avec intestin irritable

- **En complémentation :**

  Prescription d'un probiotique + prébiotique et glutamine







Conclusion



- Dans Les Misérables, Victor Hugo décrivait les égouts de Paris :

« Ces fétides écoulements de fange souterraine,…
savez-vous ce que c'est ? C'est de la prairie en fleur,
c'est de l'herbe verte… c'est du sang chaud dans vos veines,
c'est de la santé, c'est de la joie, c'est de la vie… »



- La science nous l'enseigne aujourd'hui….





